

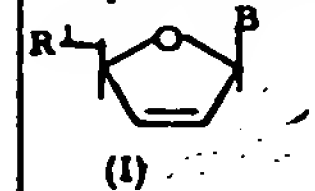
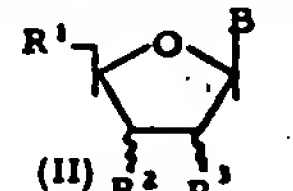
514 45

514 - 41

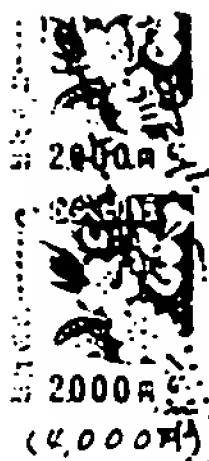
514 - 50

514 - 49

06/942,666

<p>26106Y/15 B03 (B02) TANA 29.08.75 TANABE SEIYAKU JS 2027-783 29.08.75-JA-105116 (02.03.77) C07d-239/54 C07d-307/28 C07d-405/04 C07d-473/18 Unsatd. nucleosides prepn. - by electrolytic reduction of nucleoside derivs.</p>	<p>b(4-b3, 12-A6, 12-G7), 3 73</p>
<p>Prepn. of 2',3'-unsatd. nucleosides of formula (I):-   which exhibit antitumor and antiviral actions and are also useful as intermediates in the prepn. of medicaments of nucleoside type.</p> <p>Nucleoside derivs. of formula (II) are subjected to electrolytic reduction to yield the 2',3'-unsatd. nucleosides (I). B is nucleic acid base (e.g. uracil, thymine, cytosine, methylcytosine, adenine, guanine); R¹ is OH, acyloxy (e.g. AcO, EtCOO, PrCOO, PhCOO, PhCH₂COO) or azido; R² and R³ both are halogen or one is halogen and other acyloxy.</p> <p>The redn. is conducted in conventional electrolytic cell of which the electrodes are sepd. by a porous partition such as porous sheet (clay plate) or glass filter. The cathode is a Hg, Zn, Ni or C plate or of Pt, and the anode is a C pole or of Pt. The redn. is carried out in a polar solvent, e.g. MeOH, MeCN, dioxane, DMFA, or their mixt-</p>	<p>ures with water, in the presence of a supporting electrolyte, e.g. tetraalkylammonium salts, perchlorates, lower fatty acid salts (AcONa, AcOK), NaCl, HCl, etc., in an inert gas (N₂) at -30 - 50°C., esp. 0-30°C.</p> <p>In an example, 9-(5'-O-acetyl-2',3'-dideoxy-β-D-glycero-pent-2'-enofuranosyl)adenine was prepd. from 9-(2',5'-di-O-acetyl-3'-bromo-3'-deoxy-β-D-xylofuranosyl)adenine.</p>

JS 2027783



特 許 願 出

特許庁長官 殿

昭和52年 7 月 25 日

1. 発明の名称

不飽和ヌクレオシドの製法

2. 発明者

兵庫県西宮市枝川町 2-131-263

三好 宗次 (13才3歳)

3. 特許出願人

郵便番号 541

大阪府大阪市東区道修町3丁目21番地

(295) 田辺製薬株式会社

代表者 平林忠雄

4. 代理人

郵便番号 532

大阪府大阪市淀川区加島3丁目16番89号

田辺製薬株式会社

(6061) 弁護士 中嶋正二

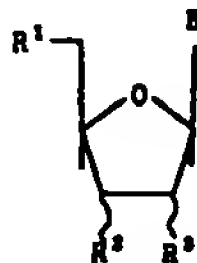
明 細 書

発明の名称

不飽和ヌクレオシドの製法

特許請求の範囲

一般式



(但し、Bは核酸塩基、R¹は水酸基、アシルオキシ基またはアジド基を被わし、R²およびR³は共にハロゲン原子であるかあるいはいずれか一方がハロゲン原子であり、他方がアシルオキシ基であることを被わす。)

で示されるヌクレオシド誘導体を電解還元することを特徴とする一般式

① 日本国特許庁

公開特許公報

①特開昭 52 - 27783

③公開日 昭52.(1977) 3.2

②特願昭 50-105116

②出願日 昭50.(1975) 4.29

審査請求 未請求 (全5頁)

庁内整理番号

6855 44

7252 44

⑤日本分類

16 E461

16 E611

⑥Int.Cl²

C07D405/04

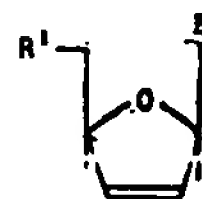
C07D473/18

C07D473/3411

C07D405/04

C07D239/54

C07D307/28

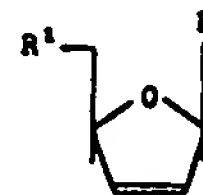


(但し、BおよびR¹は前記と同一意味を被わす。)

で示される2',3'-不飽和ヌクレオシド類化合物の製法。

発明の詳細な説明

本発明は一般式



(I)

(但し、Bは核酸塩基、R¹は水酸基、アシルオキシ基またはアジド基を被わす。)

で示される2',3'-不飽和ヌクレオシド類化合物の製法に関する。

従来、2',3'-不飽和ヌクレオシド類化合物の製法としては、例えば2'-アキシ-3'-O-メシル(または-O-トシル)ヌクレオシド類より

3'位0-メシル基(またはトシル基)をアルカリ処理して脱離させて3',5'-オキセタン誘導体を製し、ついでこれとアルカリ試薬と反応させる方法〔J.Org.Chem., 31, 205(1966); J.A.C.S., 88, 1549(1966)〕, 2',3'-ジ-0-メシル-リボヌクレオシドに亜鉛を作用させる方法〔J.Org.Chem., 38, 1283(1973)〕, ヌクレオシド-2',3'-0-チオノカーボネートにアルキルホスファイトを作用させる方法(特公昭45-40531号), 2'-0-アセチル-3'-デオキシ-3'-ハロゲン-ヌクレオシドにクロマスアセートを作用させる方法〔J.Org.Chem., 39, 30(1974)〕等が知られている。しかしながらこれらの方法は出発原料の合成や試薬の調製が困難であったり、目的化合物の収率も低い等の欠点があるために工業的製法として満足し得るものではない。

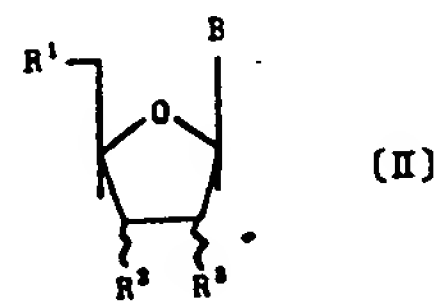
本発明者等は種々研究を重ねた結果、安価なりボヌクレオシドから容易に誘導される下記一般

キシ基、ベンゾイルオキシ基、フェニルアセチルオキシ基等の脂肪族乃至芳香族アシルオキシ基、水酸基、アジド基等であり、記号 R^1 および R^2 で示される基または原子が共に例えばブロム、クロルの如きハロゲン原子であるかあるいは記号 R^3 および R^4 のうちいずれか一方が上記ハロゲン原子であり、他方が上記記号 R^1 と同様の脂肪族乃至芳香族アシルオキシ基であると共に記号Bで示される核酸塩基が例えばウラシル、チミン、シトシン、メチルシトシンの如きピリミジン塩基、アデニン、グアニンの如きプリン塩基等であるヌクレオシド誘導体をあげることが出来る。これらの原料化合物(II)には、2',3'位のハロゲン原子、およびアシルオキシ基の配位によってシス、トランスの2種の立体異性体が存在するが、本発明方法はいずれの異性体であっても同様に対応する目的化合物(I)に誘導することが出来る。

本発明の電解還元反応は、電解槽として例えば素焼、ガラスフィルター等の多孔質隔膜によっ

式(II)で示されるヌクレオシド誘導体を出発原料とし、これを電解還元する如き簡便な反応操作により高収率に前記一般式(I)で示される2',3'-不飽和ヌクレオシド類化合物を製造し得ることを見出した。

すなわち、本発明によれば、当該目的化合物(I)は一般式



(但し、Bおよび R^1 は前記と同一意味を表わし、 R^3 および R^4 は共にハロゲン原子であるかあるいはいずれか一方がハロゲン原子であり、他方がアシルオキシ基であることを表わす。)で示されるヌクレオシド誘導体を電解還元することにより製することが出来る。

本発明において、原料化合物(II)の好適な例としては記号 R^1 で示される基が例えばアセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオ

キシ基、ベンゾイルオキシ基、フェニルアセチルオキシ基等の脂肪族乃至芳香族アシルオキシ基、水酸基、アジド基等であり、記号 R^1 および R^2 で示される基または原子が共に例えばブロム、クロルの如きハロゲン原子であるかあるいは記号 R^3 および R^4 のうちいずれか一方が上記ハロゲン原子であり、他方が上記記号 R^1 と同様の脂肪族乃至芳香族アシルオキシ基であると共に記号Bで示される核酸塩基が例えばウラシル、チミン、シトシン、メチルシトシンの如きピリミジン塩基、アデニン、グアニンの如きプリン塩基等であるヌクレオシド誘導体をあげることが出来る。これらの原料化合物(II)には、2',3'位のハロゲン原子、およびアシルオキシ基の配位によってシス、トランスの2種の立体異性体が存在するが、本発明方法はいずれの異性体であっても同様に対応する目的化合物(I)に誘導することが出来る。

て陰陽両極室が分画された通常の電解反応装置を使用して実施するとよく、この際陰極としては例えば水銀、鉛、ニッケル、炭素板、白金等、また陽極としては例えば炭素棒、白金等をそれぞれ好適に使用出来る。また電解溶媒としては極性溶媒が適しており、かかる溶媒として例えばメタノール、アセトニトリル、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等、およびそれらと水との混合溶媒を好適に使用出来る。また本電解反応に際しては上記電解溶媒に例えばテトラエチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミドの如きテトラアルキルアンモニウム塩、塩素酸カリウム、塩素酸ナトリウムの如き塩素酸塩、酢酸カリウム、酢酸ナトリウムの如き低級脂肪酸塩、塩化ナトリウム、塩酸等の支持電解質を存在させるとよい。

上記の如き電解装置を用いる本電解還元反応は、陰極液に前記原料化合物(II)を仕込み、陰極電位を一定に保ちながら通電することにより好適に実施することが出来る。反応は窒素ガス等の

不活性ガスの気流中、 $-30 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $0 \sim 30^{\circ}\text{C}$ 付近にて好適に進行する。

かくして生成した目的化合物 (I) は、例えば陰極液より溶媒を留去し得られる残渣につき、再結晶、抽出等の通常の精製操作により容易に単離することが出来る。

本発明の目的化合物 (I) はそれ自体抗腫瘍作用、抗ウイルス作用等を有する有用な化合物であるばかりでなく、更にヌクレオシド系医薬化合物の合成中間体として重要な化合物である。

実施例 1

水銀陰極を設置した内径 5 cm のガラス製電解槽に陰極液としてテトラブチルアンモニウムブロミド 400 mg を含むジメチルホルムアミド溶液 30 ml を入れる。他方陽極室として底部にガラスフィルターを有する内径 2.5 cm のガラス製円筒を水銀陰極に対し垂直に、かつその底部と水銀面との距離が 0.5 cm になるように固定した。陽極として白金線を使用し、陽極液には陰極液と同様の支持電解質—溶媒

ノシル) アデニン 214 mg を得る。収率 77% 。

$\text{mp. } 74 \sim 75^{\circ}\text{C}$ (dco)

本品はイソプロパノールより再結晶すると、 $\text{mp. } 83 \sim 85^{\circ}\text{C}$ (dco) の無色針状晶 (結晶溶媒として1分子のイソプロパノールを含有する) となる。

IR ν_{max} Nujol : $1740, 1668, 1652(\text{sh}), 1600, 1570\text{ cm}^{-1}$

NMR δ in $\text{DMSO}-d_6$

: $1.05(6\text{H}, \text{d}, J=6\text{Hz}, -\text{CH}(\text{CH}_3)_2), 2.01(3\text{H}, \text{s}, \text{CH}_3\text{CO}), 3.5 \sim 4.1(1\text{H}, \text{m}, -\text{CH}(\text{CH}_3)_2), 4.21(2\text{H}, \text{d}, J=4.8\text{Hz}, 5\text{-H}), 4.33(1\text{H}, \text{d}, J=4.2\text{Hz}, (\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{OH}), 4.95 \sim 5.3(1\text{H}, \text{m}, 4\text{-H}), 6.15 \sim 6.4(1\text{H}, \text{m}, 3\text{'-H}), 6.4 \sim 6.65(1\text{H}, \text{m}, 2\text{'-H}), 6.9 \sim 7.1(1\text{H}, \text{m}, 1\text{'-H}), 7.3(2\text{H}, \text{brs}, -\text{NH}_2), 8.1(1\text{H}, \text{s}, 2\text{-or } 8\text{-H})$

特開昭52-27783(3)

組成のものを用いその組成は陰極液のそれと同一とした。参照電極としてはカロメル電極 (S.C.E) を用い、その塩橋部分が水銀表面上 1 cm の位置にくるように固定し、 $1.0\text{ A} - 55\text{ V}$ のポテンシオスタットに接続した。陰極電位を $-1.45\text{ V vs. S.C.E.}$ に設定し、窒素ガス気流下に $15 \sim 25^{\circ}\text{C}$ にて $9-(2',5'\text{-ジ-0-アセチル-3'-プロモ-3'-デオキシ-}\beta\text{-D-キシロフラノシル)-アデニン } 420\text{ mg}$ を徐々に陰極液に加える。その間の電流値は $0.4 \sim 0.5\text{ A}$ であった。反応終了後、陰極液を少量の酢酸で中和し、減圧下に溶媒を留去する。残渣に酢酸エチル 40 ml を加え、一夜冷蔵庫に放置する。析出した白色結晶をろ去し、ろ液を濃縮する。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = $85:15$) に付すことにより、白色結晶として $9-(5'-0\text{-アセチル-}2',3'\text{-ジデオキシ-}\beta\text{-D-グリセローペント-2'-エノフラノシル)-アデニン } 821(1\text{H}, \text{s}, 2\text{-or } 8\text{-H})$

8.21(1H, s, 2-or 8-H)

実施例 2

実施例 1 において、陰極液のテトラブチルアンモニウムブロミドを含むジメチルホルムアミド溶液に代えて陰極液として無水酢酸ナトリウム 820 mg を含むメタノール溶液 40 ml 、陽極液として 5% の濃塩酸を含むメタノール溶液を使用し、陰極電位を -1.3 V vs. S.C.E. に設定し窒素ガス気流下 $10 \sim 15^{\circ}\text{C}$ にて $9-(2',5'\text{-ジ-0-アセチル-3'-プロモ-3'-デオキシ-}\beta\text{-D-キシロフラノシル)-アデニン } 828\text{ mg}$ の電解還元を行った。電解還元反応終了後、陰極液を濃縮し得られる残渣を熱時酢酸エチル (50 ml) 用いて抽出する。抽出液を乾燥後溶媒を留去し得られる残渣をイソプロパノールで再結晶することにより、無色針状晶として $9-(5'-0\text{-アセチル-}2',3'\text{-ジデオキシ-}\beta\text{-D-グリセローペント-2'-エノフラノシル)-アデニン}$ (結晶溶媒として1分子のイソプロパノール

NMR δ in DMSO-d₆-D₂O

3.50 (2H, d, J=4.2Hz, 5'-H)

4.87~5.17 (1H, m, 4'-H)

5.97~6.22 (1H, m, 3'-H)

6.22~6.42 (1H, m, 2'-H)

6.97~7.12 (1H, m, 1'-H)

7.98 (1H, s, 2-or 8-H)

8.30 (1H, s, 2-or 8-H)

を含有する) 4.33%を得る。

本品は物理化学的性状は実施例1で得た本品のそれと一致した。

実施例3

実施例2において、陰極液を無水酢酸ナトリウム820mgを含むメタノール溶液に代えて無水酢酸ナトリウム697mgを含むメタノール溶液40mlを使用し、陰極電位を $-1.1V$ vs. S.C.E.に設定し、以下実施例2と同様に、9-(2'-O-アセチル-5'-アジド-3'-プロモ-3',5'-ジデオキシ-β-D-キシロフラノシル)アデニン675mgの電解還元を行った。

電解還元反応後、陰極液を実施例2と同様に処理することにより、無色針状結晶として9-(5'-アジド-2',3',5'-トリデオキシ-β-D-グリセロペンチ-2'-エノフラノシル)アデニン234mgを得る。収率54%。

mp. 141~143°C (dec)

IR, ν_{max} (Nujol): 2075, 2080 (sh) cm^{-1}

下に留去し得られる残渣に酢酸エチル50mlを加え、冷蔵庫に一夜放置する。析出した結晶をろ去し、ろ液を濃縮し得られる残渣を水50mlに溶解しクロロホルム抽出する。

この抽出液を乾燥したのち溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; クロロホルム: メタノール=85:15)に付することにより、殆ど無色針状結晶として1-(5'-O-アセチル-2',3'-ジデオキシ-β-D-グリセロペンチ-2'-エノフラノシル)-N⁴-アセチル-シトシン191mgを得る。収率22%。

mp. 280°C以上

IR, ν_{max} (Nujol): 1743, 1713 cm^{-1} NMR δ in DMSO-d₆2.02 (3H, s, CH₃CO₂-)2.12 (3H, s, CH₃CONH-)

4.2 (2H, d, J=4.2Hz, 5H)

4.9~5.25 (1H, m, 4'-H)

5.98~6.20 (1H, m, 3'-H)

実施例4

実施例1において、陰極液のテトラブチルアンモニウムブロミド400mgを含むジメチルホルムアミド溶液30mlに代えてテトラブチルアンモニウムブロミド1gを含むジメチルホルムアミド溶液50mlを使用し、陰極電位を $-1.5V$ vs. S.C.E.に設定し、以下実施例1と同様にして1-(2',5'-ジ-0-アセチル-3'-プロモ-3'-デオキシ-β-D-キシロフラノシル)-N⁴-アセチル-シトシン1.29gの電解還元を行った。

電解還元反応終了後、陰極液より溶媒を減圧

6.23~6.52 (1H, m, 2'-H)

6.8~7.0 (1H, m, 1'-H)

7.2 (1H, d, J=7.8Hz, 5-H)

7.92 (1H, d, J=7.8Hz, 6-H)

10.8~11.0 (1H, br. s, -NH)

実施例5

実施例1において、陰極液のテトラブチルアンモニウムブロミドを含むジメチルホルムアミド溶液に代えてテトラヒドロフラン-0.1N塩酸(1:1)20mlを使用し、陰極電位を $-1.25V$ vs. S.C.E.に設定し、窒素ガス気流中に15~17°Cにて1-(3',5'-ジ-0-プロピオニル-2'-プロモ-2'-デオキシ-β-D-キシロフラノシル)ウラシル420mgの電解還元を行った。

電解還元後、陰極液を、水素ナトリウムで中和したのち、減圧下で濃縮する。得られる残渣をクロロホルムで抽出し、抽出液を乾燥したのち溶媒を留去する。得られる残渣(1-(5'-プロピオニル-2',3'-ジデオキシ-

特開 昭52-27783(5)

β-D-グリセローペンチ-2'-エノフラノ
シル)ウラシル)をダイアイオン8A-11
B(0H⁻)10mlを充填せるカラムに通じ、
水洗する。

このカラムに2N酢酸を導通し流出液を濃縮
する。得られる残渣をメタノールより再結晶
することにより、無色針状品として1-(2',
3'-ジデオキシ-β-D-グリセローペンチ
-2'-エノフラノシル)ウラシル130mgを
得る。収率62%。

mp. 155~156℃ (分解)
dec

代理人 弁理士 中 嶋 正 一

5. 添附書類の目録

(1) 明 細 書	1 通
(2) 願 書 副 本	1 通
(3) 委 任 状	1 通

6. 前記以外の発明者

大阪府池田市畑町546番地の1

井 上 一 郎

兵庫県西宮市松山町13番9号

石 井 隆 夫

兵庫県伊丹市通町4番地

留 田 公 彦